

**SUBSTITUTED ISOQUINOLINESULFONAMIDE DERIVATIVE**

Publication number: JP61152658

Publication date: 1986-07-11

Inventor: HIDAKA HIROYOSHI; SONE TAKANORI

Applicant: ASAHI CHEMICAL IND; HIDAKA HIROYOSHI

Classification:

- international: C07D401/12; A61K31/47; A61K31/472; A61K31/495;  
A61K31/55; A61P7/02; A61P9/00; A61P9/08;  
A61P9/10; A61P9/12; C07D217/00; C07D217/22;  
C07D217/24; C07D243/00; C07D401/00; A61K31/47;  
A61K31/472; A61K31/495; A61K31/55; A61P7/00;  
A61P9/00; C07D217/00; C07D243/00; (IPC1-7):  
A61K31/47; A61K31/495; A61K31/55; C07D217/00;  
C07D217/22; C07D217/24; C07D243/00; C07D401/12

- european:

Application number: JP19840273908 19841227

Priority number(s): JP19840273908 19841227

[Report a data error here](#)

**Abstract of JP61152658**

NEW MATERIAL: The compound of formula I (A is alkylene; R<1> is OH or Cl; R<2> and R<3> are H, alkyl or bonded directly together to form ethylene or propylene; R<4> is H, alkyl or amidino).

EXAMPLE: N-(2-Aminoethyl)-1-chloro-5-isoquinolinesulfonamide. USE: Useful as a vasodilator, cerebral circulation improver, remedy for stenocardia and preventive and remedy of cerebrovascular thrombosis and hypertension. PREPARATION: The compound of formula I can be prepared e.g. by reacting 1mol of 1-chloro-5-isoquinolinesulfonic acid chloride with 2.5-5mol of the compound of formula II in a solvent such as alcohol, halogenated hydrocarbon, ether, etc., at -20-+50 deg.C for 0.5-6hr.

.....  
Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Best Available Copy

⑩ 日本国特許庁(JP) ⑪ 特許出願公開  
⑫ 公開特許公報(A) 昭61-152658

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和61年(1986)7月11日  
C 07 D 217/24 8413-4C  
217/22 8413-4C  
401/12 7431-4C  
// A 61 K 31/47 ABR  
31/495 ABS  
31/55 ABU  
(C 07 D 401/12 ACB  
217:00 ABN  
243:00)

審査請求 未請求 発明の数 1 (全14頁)

⑮ 発明の名称 置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体

⑯ 特 願 昭59-273908

⑰ 出 願 昭59(1984)12月27日

⑱ 発 明 者 日 高 弘 義 津市観音寺町799-75  
⑲ 発 明 者 曾 根 孝 範 延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内  
⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号  
㉑ 出 願 人 日 高 弘 義 津市観音寺町799-75  
㉒ 代 理 人 弁理士 清 水 猛

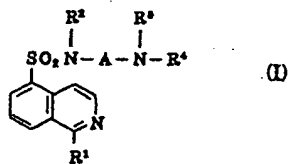
明 細 書

1 発明の名称

置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体

2 特許請求の範囲

(I) 一般式(I)



(式中、Aは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよい炭素数2ないし6個のアルキレン基、R<sup>1</sup>は水酸基もしくは塩素原子、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分れを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し炭素に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、プロピレン基を表わし、R<sup>4</sup>は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミジノ基を表わす。)

で示される置換されたイソキノリン誘導体。

(2) R<sup>1</sup>が塩素原子である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) R<sup>2</sup>が水素原子である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(4) R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>がともに水素原子である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

(5) Aがエチレン基または1個の水素が炭素数1ないし4個のアルキル基で置換されたエチレン基である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

(6) R<sup>4</sup>がアミジノ基である特許請求の範囲第5項記載の化合物。

(7) Aが炭素数2ないし4個のアルキレン基もしくは1個の水素原子が炭素数1ないし4個のアルキル基で置換された炭素数2ないし4個のアルキレン基である特許請求の範囲第6項記載の化合物。

(8) R<sup>4</sup>が炭素数1ないし6個のアルキル基である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

(9) Aがエチレン基である特許請求の範囲第8

## 特開昭61-152658 (2)

項記載の化合物。

(10)  $R^2, R^3$  が互いに直接結合したエチレン基もしくは1個の水素原子が炭素1ないし4個のアルキル基で置換された互いに直接結合したエチレン基であり、Aがエチレン基もしくは1個の水素原子がメチル基で置換されたエチレン基であるか、またはプロピレン基である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(11)  $R^4$  が水素原子またはアミノ基である特許請求の範囲第10項記載の化合物。

(12)  $R^2, R^3$  が互いに直接結合したエチレン基であり、Aがエチレン基またはプロピレン基である特許請求の範囲第11項記載の化合物。

(13)  $R^1$  が水酸基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(14)  $R^2$  が水素原子である特許請求の範囲第13項記載の化合物。

(15)  $R^2, R^3$  がともに水素原子である特許請求の範囲第14項記載の化合物。

(16) Aがエチレン基または1個の水素原子が炭

素数1ないし4個のアルキル基で置換されたエチレン基である特許請求の範囲第15項記載の化合物。

(17)  $R^4$  がアミノ基である特許請求の範囲第14項記載の化合物。

(18) Aが炭素数2ないし4個のアルキレン基もしくは1個の水素原子が炭素数1ないし4個のアルキル基で置換された炭素数2ないし4個のアルキレン基である特許請求の範囲第17項記載の化合物。

(19)  $R^4$  が炭素数1ないし6個のアルキル基である特許請求の範囲第14項記載の化合物。

(20) Aがエチレン基である特許請求の範囲第19項記載の化合物。

(21)  $R^2, R^3$  がエチレン基もしくは1個の水素原子が炭素数1ないし4個のアルキル基で置換されたエチレン基であり、Aがエチレン基もしくは1個の水素原子がメチル基で置換されたエチレン基であるか、またはプロピレン基である特許請求の範囲第13項記載の化合物。

(22)  $R^4$  が水素原子またはアミノ基である特許請求の範囲第21項記載の化合物。

(23) Aがエチレン基である特許請求の範囲第22項記載の化合物。

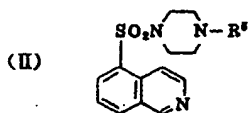
### 3 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

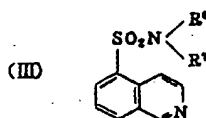
本発明は、哺乳動物の血管平滑筋に影響し、血管拡張剤、脳循環改善剤、狭心症治療薬、脳血管系の血栓症、高血圧症の予防治療薬として有用な新規物質に関するものである。

#### (従来の技術)

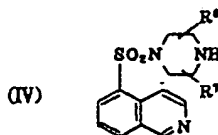
下記の式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VD)で示される化合物は、既知の物質であり、循環器官の治療薬として有用であることが知られている。



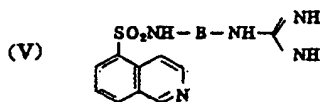
特開昭57-156463



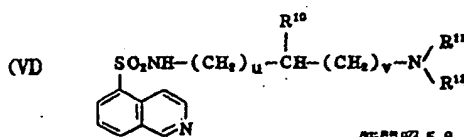
特開昭57-200366



特開昭58-121279



特開昭59-93054



特開昭58-121278

(式中、 $R^1$  はアルキル基、アリール基、アラルキル基、ベンゾイル基、シンナミル基、フロイル基

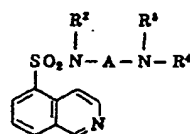
または式  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}')-\text{C}_6\text{H}_4-$  (式中、 $R'$  は低級アル

## 特開昭 61-152658 (3)

キル基を表わす)で示される基、 $R^6, R^7$ は同じかもしくは異なつて水素原子、低級アルキル基であるか、互いに直接または酸素原子を介して結合し、隣接するNとともに複素環を形成する基、 $R^8$ は水素原子または炭素数1ないし10のアルキル基、 $R^9$ は炭素数1ないし10のアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表わし、Bはm個の水素原子が炭素数1ないし10個のアルキル基、アリール基、アラルキル基で置換された炭素数n個のアルキレン基(nは10を超えない正の整数、mは0ないし $2 \times n$ の整数)、 $R^{10}$ は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基またはアリール基、 $R^{11}, R^{12}$ は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、アリール基、アラルキル基または直接もしくはO原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表わし、u, vは0ないし9の整数を表わす。]

(発明の構成)

本発明は、一般式(I)



(I)

(式中、Aは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよい炭素数2ないし6個のアルキレン基、 $R^1$ は水酸基もしくは塩素原子、 $R^2, R^3$ は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し炭素に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、プロピレン基を表わし、 $R^4$ は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミノ基を表わす。)

で示される化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩に関する。

本発明の一般式(I)で示される具体的化合物としては、次の化合物を挙げることができる。

(1) N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(2) N-(4-アミノブチル)-1-クロル-5-

イソキノリンスルホンアミド

(3) N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(4) N-(2-アミノ-1-メチルペンチル)-1-クロル-5-イソキノリン

(5) N-(3-アミノ-2-メチルブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(6) N-(3-ジ-ロ-ブチルアミノプロピル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(7) N-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(8) N-(2-グアニジノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(9) N-(4-グアニジノブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(10) N-(2-グアニジノ-1-メチルエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(11) N-(1-グアニジノメチルペンチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(12) N-(2-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(13) N-(3-グアニジノ-2-メチルプロピル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(14) N-(4-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(15) 2-メチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

(16) 2-エチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

(17) 2-イソブチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

(18) 2,5-ジメチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

(19) 1-メチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

(20) 1-アミノ-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

(21) 1-アミノ-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル)ピペラジン

## 特開昭61-152658 (4)

ノリンスルホニル) ホモピペラジン

02 1-アミジノ-3-メチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

03 1-アミジノ-2,5-ジメチル-4-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

04 N-(2-アミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

05 N-(4-アミノブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

06 N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

07 N-(2-アミノ-1-メチルヘブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

08 N-(5-アミノ-2-メチルブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

09 N-{3-(N,N-ジブチルアミノ)プロピル}-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

ミド

00 2-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

01 2-エチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

02 2-イソブチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

03 2,5-ジメチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

04 1-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

05 1-アミジノ-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

06 1-アミジノ-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン

07 1-アミジノ-3-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

08 1-アミジノ-2,5-ジメチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

09 N-{2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)エチル}-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

10 N-(2-グアニジノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

11 N-(4-グアニジノブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

12 N-(2-グアニジノ-1-メチルエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

13 N-(1-グアニジノメチルベンチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

14 N-(2-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

15 N-(3-グアニジノ-2-メチルプロピル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

16 N-(4-グアニジノ-3-メチルブチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

17 N-(2-メチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸アミド

18 N-(2-エチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸アミド

19 N-(2-プロピルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸アミド

20 N-(2-ブチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸アミド

21 N-(2-ヘキシルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸アミド

22 1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン

23 1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ホモピペラジン

24 N-(2-メチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホン酸アミド

25 N-(2-エチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホン酸アミド

26 N-(2-プロピルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホン酸アミド

## 特開昭61-152658 (5)

60 N-(2-ブチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホン酸アミド

60 N-(2-ヘキシルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホン酸アミド

60 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンニル)ピペラジン

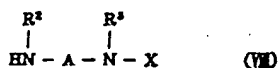
60 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンニル)ホモピペラジン

また、本発明は、前記一般式(I)で示されるイソキノリン誘導体の酸付加塩をも提供する。この塩は、薬学上許容される非毒性の塩であつて、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。

本発明の一般式(I)で示される化合物の中で、R<sup>1</sup>が塩素原子のものは、以下の方法により合成することができる。

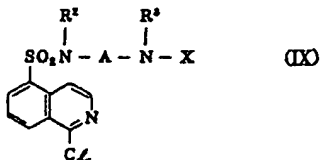
(a) 1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸より容易に得られる1-クロル-5-イソキノリン

クロリドに、一般式(VII)



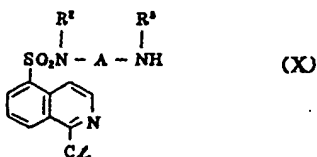
(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>およびAは前記と同じ意味を表わし、Xは保護基を表わす。)

で示される化合物を反応させ、一般式(IX)



(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, AおよびXは前記と同様の意味を表わす。)

で示される中間体を得、この中間体の保護基Xを通常の方法により脱離させ、一般式(X)



(式中、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Aは前記と同じ意味を表わす。)

スルホン酸クロリドに、一般式(VII)



(式中、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>およびAは前述と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を反応させ合成する。一般式(VII)で示される化合物は、1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸クロリドに対し2.5倍モル量ないし5倍モル量を用いるのが望ましい。また、反応温度は-20℃ないし50℃が好ましく、反応時間は0.5時間ないし6時間が好ましい。反応溶剤としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジクロルメタン、クロロホルムのようなヘロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類を用いることができる。また、メタノール、エタノール等のアルコール類と水の混合物、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類と水の混合物も使用することができる。

(b) 1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸ク

で示される化合物を合成する。

保護基Xとしては、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、1-ブトキシカルボニル基等を用いることができる。

一般式(IX)で示される化合物を合成する際、酸受容体を用いるのが好ましく、酸受容体として、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の有機第3級アミン類を用いることができる。酸受容体は1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸クロリドに対し、1.0倍モル量ないし3倍モル量を用いるのが好ましい。

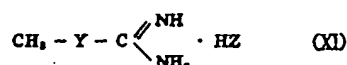
一般式(VII)で示される化合物の1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸クロリドに対する使用量は、1ないし2倍モル量が好ましい。また、反応溶剤、反応温度、反応時間は、(a)と同様の条件を選ぶのが好ましい。

一般式(IX)で示される化合物より保護基Xを脱離する方法は、保護基Xによつて異なるが、いず

## 特開昭61-152658 (6)

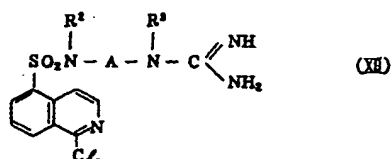
れも一般化された公知方法である。すなわち、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基の場合は、酸あるいはアルカリによる加水分解、ヒートキナルボニル基の場合は、酸による加水分解、ベンジルオキシカルボニル基の場合、酸による加水分解あるいは水素添加による還元分解により、保護基の脱離が可能である。

(c) 一般式 (X) で示される化合物に、一般式 (XI)



(式中、Y は酸素原子または硫黄原子を表わし、HZ は酸残基を表わす。)

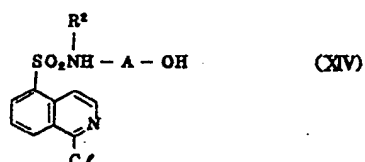
で示される化合物を反応させて、一般式 (XII)



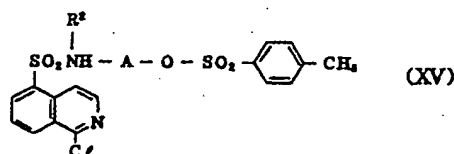
(式中  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  および A は前記と同様の意味を表わす。)

で示される化合物を合成する。

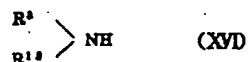
れる中間体を得、



(式中、 $\text{R}^2$ , A は前記と同様の意味を表わす。)  
これにベアトルエンスルホン酸クロリドを反応させて、一般式 (XV) で示される中間体とした後、



(式中、 $\text{R}^2$ , A は前記と同様の意味を表わす。)  
一般式 (XVI)



(式中、 $\text{R}^3$  は前記と同様の意味を表わし、 $\text{R}^{3'}$  は炭素数 1 ないし 4 のアルキル基を表わす。)

で示されるアミンを反応させ、一般式 (XVII) で示さ

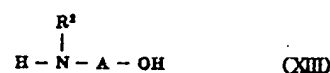
一般式 (XI) で示される化合物としては、s-メチルイソチオ尿素硫酸塩、o-メチルイソ尿素塩酸塩、o-メチルイソ尿素硫酸塩等を用いることができる。

反応溶媒はメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトニトリルおよびアセトン等の溶媒と水の混合物もしくは水単独を用いるのが好ましい。

一般式 (X) の化合物に対する一般式 (XI) の化合物の使用量は、1.5 倍モル量ないし 4 倍モル量が望ましい。

反応時、pH は 9 以上に保つことが望ましい。反応温度は 50℃ ないし 100℃ が望ましく、反応時間は 1 ないし 4 時間が好ましい。

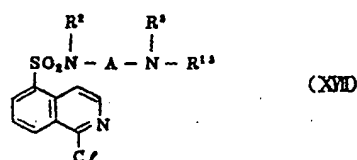
(d) 1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸クロリドに、一般式 (XIII)



(式中、A,  $\text{R}^2$  は前記と同様の意味を表わす。)

で示される化合物を反応させ、一般式 (XIV) で示さ

れる化合物を得ることができる。



(式中、 $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , A は前記と同様の意味を表わし、 $\text{R}^{3'}$  は炭素数 1 ないし 4 のアルキル基または水素原子を表わす。)

1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸クロリドと一般式 (XIII) の化合物との反応は、(b) で示した 1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸クロリドと一般式 (VII) の化合物との反応と同様に行なうことができる。

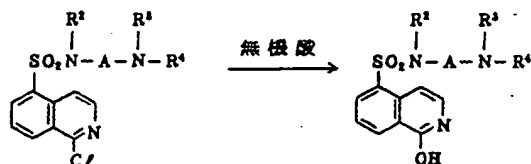
一般式 (XIV) の中間体より一般式 (XV) の中間体を得る反応は、L.F. Fieser and M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" Vol I, 1180 pp に記載された方法を用いることができる。

一般式 (XV) の中間体と一般式 (XVI) のアミンとの反応は、溶媒としてメタノール、エタノール等

## 特開昭61-152658 (7)

のアルカノール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類を用いることができる。反応温度は0℃～70℃が好ましく、反応時間は30分間～1日を要する。

(c) (a), (b), (c), (d)の方法により合成された一般式 (XXV) で示される化合物を、無機酸の水溶液で処理することによつて、一般式 (XXO) で示される化合物が得られる。



(式中、 $R^1, R^2, R^4, A$ は前記と同様の意味を表わす。)

無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸を用いることができる。無機酸の濃度は、0.25 (モル/ℓ) ないし1.0 (モル/ℓ) が好ましい。

反応温度は50℃ないし100℃が好ましく、反応時間は2時間ないし6時間が好ましい。

トグラフイーにより精製し〔和光純薬製、ワコーゲルC-200、溶融溶媒メタノール/クロロホルム=5/95 (容積比)〕、N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド(II) 2.48 (g)を得た (収率87%)。

NMRスペクトル DCℓ, D<sub>2</sub>O δ値

2.49～3.10 ppm (4H)

7.30～7.89 ppm (1H)

8.02～8.75 ppm (4H)

IRスペクトル 3350, 1320, 1210, 1160 cm<sup>-1</sup>

同様にして表1に示す化合物を得た。

表 1

化合物 No.	収率 (%)
2	7.9
15	8.5
16	8.8
17	7.2
18	8.5
19	9.3

本発明化合物の平滑筋に対する作用は、家兔の上腸間膜動脈の弛緩作用により確認した。また、降圧作用は、雄性自然発症高血圧ラットに経口投与後、尾動脈圧を非観血的に測定することにより確認した。

#### (実施例)

以下、実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。

##### 実施例 1

1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸 1/2 硫酸塩 2.939 g、塩化チオニル 4.0 ml、ジメチルホルムアミド 0.4 mlを加え、2時間加熱還流した。減圧下、塩化チオニル、ジメチルホルムアミドを留去し、残渣に水 5.0 ml、塩化メチレン 5.0 mlを加えて溶解させた。この溶液に重炭酸ナトリウムを加え、水層のpHを6.0にした。塩化メチレン層を氷冷下、エチレンジアミン 2.40 gの塩化メチレン溶液 (5.0 ml) に5分かけて滴下し、室温下2時間攪拌した。得られた溶液は、減圧下塩化メチレンを留去し、残渣をシリカゲルクロマ

##### 実施例 2

1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸 1/2 硫酸塩 2.939 g、塩化チオニル 4.0 ml、ジメチルホルムアミド 0.4 mlを加え、2時間加熱還流した。減圧下、塩化チオニル、ジメチルホルムアミドを留去し、残渣に水 5.0 mlを加え溶解させた。この溶液に重炭酸ナトリウムを加え、pHを6.0にし、塩化メチレン 5.0 mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、塩化メチレンを減圧下留去した。残渣にテトラヒドロフラン 3.0 mlを加え溶解し、得られた溶液を室温を5℃に保つた1-アミジノ-3-メチルピペラジン 1/2 硫酸塩 (5.739 g) の水溶液 5.0 mlに5分間で滴下した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に0.1規定塩酸を2.0 ml加え攪拌し、不溶物は濾過した。濾液に1規定水酸化ナトリウムを加え、pHを12.5にし、析出してきた沈殿を濾過した。得られた結晶を水 2.0 ml、メタノール 2.0 ml、エーテル 2.0 mlの順で洗浄し、1-アミジノ-3-メチル-4

## 特開昭61-152658 (8)

-(1-クロル-5-イソキノリンスルホン)ニル)  
ビペラジン3.00gを得た(収率85%)。

IRスペクトル (KBr)

1690, 1650, 1240  $\text{cm}^{-1}$

同様にして表2に示す化合物を得た。

表 2

化合物 番号	収 率 (%)
13	76
14	71
20	83
21	81
23	74

## 実施例 3

1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸1/2硫酸塩5.86gに、塩化チオニル50ml、ジメチルホルムアミド0.5mlを加え、2時間加熱還流した。減圧下、塩化チオニル、ジメチルホルムアミドを留去し、残渣に水50mlを加え溶解した。この溶液に重炭酸ナトリウムを加え、pHを6.0に

し、塩化メチレン50mlで2回抽出した。塩化メチレン層を氷冷した1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-アミノプロパン7.31gおよびトリエチルアミン3.03gの塩化メチレン溶液に5分間で滴下した。滴下後、室温で1時間攪拌し、水50mlを加え抽出した。有機層をpH3.0の塩酸水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にメタノール150ml、5%パラジウム・炭素0.5gを加え、水素ガス加圧下(40psi)、室温で5時間攪拌した。パラジウム触媒を伊別した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(和光純薬製ワコーゲルC-200, 溶離溶媒10v/v%メタノール/クロロホルム)で精製し、N-(2-アミノ-1-プロピル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド4.86gを得た(収率81%)。

同様にして表3で示す化合物を得た。

表 3

化合物 番号	収 率 (%)
4	69
5	81

## 実施例 4

N-(2-アミノ-1-プロピル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド3.0g、3-メチルイソチオ尿素1/2硫酸塩4.17gに、水50ml、水酸化ナトリウム1.2gを加え、攪拌しながら2時間、60℃に加熱した。得られた溶液を5℃に冷却し、生じた沈澱を伊過して水洗すると、N-(2-グアニジノ-1-メチルエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド3.25gが得られた(収率95%)。

IRスペクトル (KBr)

1690, 1640  $\text{cm}^{-1}$

同様にして表4に示す化合物を得た。

表 4

化合物 番号	収 率 (%)
8	90
9	85
11	81
12	75

## 実施例 5

1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸1/2硫酸塩(5.85g)に、塩化チオニル50ml、ジメチルホルムアミド0.5mlを加え、2時間加熱還流した。減圧下、塩化チオニル、ジメチルホルムアミドを留去し、残渣に水50mlを加え、さらに重炭酸ナトリウムを加えてpH6.0にした。この溶液を塩化メチレン50mlで2回抽出した。塩化メチレン層を氷冷下、エタノールアミン1.84g、トリエチルアミン3.03gの塩化メチレン溶液(50ml)に5分間で滴下し、室温で2時間攪拌反応させた。得られた溶液を水30mlで3回洗浄し、塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥

## 特開昭61-152658 (9)

し、溶媒を減圧下留去し、N-(2-ヒドロキシエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド5.04gを得た(収率96%)。

N-(2-ヒドロキシエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド2.63g、p-トルエンスルホン酸クロリド3.81gにピリジン40mlを加え溶解し、溶液を5℃で24時間放置した。得られた液を100gの水水に加え、塩化メチレン100mlで2回抽出した。

塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、N-(p-トルエンスルホンニルオキシエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド4.32gを得た(収率98%)。

N-(p-トルエンスルホンニルオキシエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド4gに、塩化メチレン50ml、メチルアミン40%メタノール溶液1mlを加え、圧力容器中で70℃で4時間加熱した。減圧下、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(和光純薬製、C-

200g)で精製し、N-(メチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド2.15gを得た(収率79%)。

同様にして表5に示す化合物を得た。

表 5

化合物 6	最終段階収率
6	85 %
7	84 %

## 実施例 6

N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド10gに6(モル/ル)塩酸水溶液100mlを加え、65℃で6時間加熱した。析出した結晶を濾過し、30mlの水で2回洗浄し、エタノール(30ml)で2回洗浄すると、N-(2-アミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミドモノ塩酸塩8.94gが得られた(収率84%)。

NMRスペクトル (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO + CD<sub>3</sub>OD

2.8 ~ 3.3 ppm 4 H

7.2 ~ 8.8 ppm 5 H

IRスペクトル KBrディスク

1160, 1630, 1690, 3300 cm<sup>-1</sup>

同様にして表6に示す化合物を得た。

表 6

化合物 6	収 率 (%)	元 素 分 析 (%)				
		C	H	N	S	Cl
25	81	47.11	5.42	12.38	9.16	10.51
26	78	45.16	5.13	13.04	9.78	10.87
27	83	49.87	6.14	11.71	8.81	9.74
28	85	48.46	5.67	12.03	9.11	10.13
29	74	54.59	7.24	10.23	7.48	8.43
30	75	53.96	6.51	10.31	8.12	8.90
31	83	41.56	4.51	20.06	9.09	10.13
32	71	44.87	5.15	18.81	8.33	9.39
33	79	43.21	5.24	19.61	8.73	9.69
34	75	47.72	6.02	17.50	7.89	8.62
35	81	46.32	5.68	18.01	8.24	9.10
36	73	44.93	5.28	18.50	8.29	9.26
37	75	46.21	5.38	18.10	8.07	9.05
38	77	48.91	5.31	12.31	9.14	10.30
39	85	50.25	5.72	11.74	8.86	9.91
40	71	52.90	6.03	10.91	8.15	9.09
41	70	50.45	5.81	11.71	8.80	9.85
42	79	48.81	5.03	12.41	9.15	10.11
43	69	45.00	4.81	18.72	8.30	9.31
44	73	46.80	5.12	18.16	8.09	9.05
45	74	46.69	5.32	18.20	8.15	9.09
46	75	48.11	5.68	17.63	7.97	8.80

特開昭 61-152658 (10)

## 実施例 7

N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド 1 g を 20 ml のメタノールに溶解し、1 N HCl 水溶液を加え、溶液の pH を 6.0 に調整した。溶液を減圧下留去し、メタノールより再結晶し、N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミドモノ塩酸塩 0.843 g を得た (収率 75%)。

## 元素分析値

C	41.21%
H	4.10%
N	13.09%
S	9.4%
Cl	20.5%

同様に表 7 に示す化合物のモノ塩酸塩を得た。

表 7

化合物 No.	元素分析値 (%)				
	C	H	N	S	Cl
2	44.29	4.90	12.10	9.20	20.2
3	42.67	4.28	12.55	9.65	20.9
4	47.72	5.69	11.21	8.27	18.5
5	46.17	5.43	11.33	8.69	19.5
6	52.29	6.63	9.37	7.47	—
7	51.72	6.03	10.10	7.49	16.95
8	39.47	4.09	19.23	8.60	19.29
9	42.99	5.00	17.76	8.10	18.10
10	41.30	4.40	18.41	8.40	18.60
11	45.70	5.50	16.49	7.63	16.90
12	44.34	5.21	17.44	7.90	17.50
13	42.61	4.70	17.49	8.01	17.95
14	44.21	5.18	17.20	7.80	17.29
15	46.30	4.70	11.30	8.49	19.37
16	47.93	5.18	11.05	8.40	18.49
17	50.41	5.59	10.10	7.79	17.35
18	47.88	5.05	11.05	8.40	18.49
19	46.30	4.65	11.56	8.77	19.34
20	42.84	4.31	17.89	8.07	18.15
21	44.41	4.75	17.17	7.79	17.44
22	44.50	4.63	17.24	7.90	17.36
23	45.97	4.69	16.66	7.63	16.71

## 実施例 8

1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸 1/2 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5.85 g に、塩化チオニル 50 ml、ジメチルホルムアミド 0.5 ml を加え、2 時間加熱還流した。塩化チオニルを減圧下留去し、氷水 50 ml、塩化メチレン 100 ml に溶解した。水層が pH 6 になるまで重炭酸ナトリウムを加え、塩化メチレン層を分取した。この塩化メチレン層を、N-(2-アミノエチル)-N-1-ブトキシカルボニルヘキサミン 6.1 g およびトリエチルアミン 3.0 g を含む塩化メチレン 100 ml 溶液に氷冷下、20 分かけて滴下した。15~20℃にて 1 時間攪拌し、反応液を水 50 ml にて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、塩化メチレンを減圧下留去した。残渣に氷冷下トリフルオロ酢酸 10 ml を加え、室温下 2 時間攪拌した。50 ml の氷水を加え、5% カセイソーダ溶液で pH を 10 とし、塩化メチレン 50 ml で 2 回抽出した。塩化メチレン溶液を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、塩化メチレンを減圧下留去した。残渣をシリカゲル (ワコーゲル

C-200, 100 g) にてカラムクロマトグラフイー (5% MeOH / クロロホルム) を行ない、N-(2-ヘキサシルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸アミド (51) 6.1 g を得た (収率 81%)。

NMR スペクトル DCI-D<sub>2</sub>O δ 値

0.6 ~ 2.0	11 H
2.4 ~ 3.5	6 H
7.5 ~ 8.0	1 H
8.1 ~ 8.8	4 H

## IR スペクトル

3400, 1330, 1160 cm<sup>-1</sup>

同様にして次に示す化合物を得た。

## 化合物 No. 収率 (%)

48	79
49	80
50	75

## 実施例 9

N-(2-ヘキサシルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸アミド 4 g に 6

## 特開昭61-152658 (11)

(モル/ℓ)塩酸水50ℓを加え、65℃にて6時間加熱した。2時間放冷し、析出した結晶を採取し、エタノールより再結晶を行ない、N-(2-ヘキシルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホン酸アミド(58)塩酸塩3.1gを得た(収率74%)。

NMRスペクトル (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO + CD<sub>3</sub>OD

0.5~2.0 11 H

2.5~4.0 6 H

7.5~8.0 1 H

8.0~9.0 4 H

IRスペクトル

1160, 1630, 1685, 3300 cm<sup>-1</sup>

## 実施例10

1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸1/2硫酸塩5.85gに、塩化チオニル50ℓ、ジメチルホルムアミド0.5ℓを加え、2時間加熱還流した。塩化チオニルを減圧留去し、残渣を氷水20ℓ、塩化メチレン100ℓに溶解した。重炭酸ナトリウムを加えて水層のpHを6とし、塩化メチレン層を分取した。この塩化メチレン層を、ビベ

ニル)ホモビベラジン(53)5.5gを得た(収率84%)。

NMRスペクトル (DCℓ, D<sub>2</sub>O)

1.7~2.3 2 H

3.1~3.7 8 H

7.2~7.7 1 H

7.7~8.8 4 H

IRスペクトル

3400, 1330, 1140 cm<sup>-1</sup>

## 実施例12

実施例6においてN-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸アミド10gの代りに1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホンル)ホモビベラジン9.7gを用いる以外は、実施例6と同様にして1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンル)ホモビベラジン(60)塩酸塩6.9gを得た(収率67%)。

ラジン5.16gを含む塩化メチレン100ℓ溶液に氷冷下、20分かけて滴下し、15~20℃にて1時間攪拌した。反応液を水50ℓで3回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、塩化メチレンを減圧下留去した。残渣をシリカゲル(ワコーゲルC-200, 150g)にてカラムクロマトグラフィー(溶媒5%メタノール/クロロホルム)を行ない、1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホンル)ビベラジン(52)5.5gを得た(収率88%)。

NMRスペクトル (DCℓ, D<sub>2</sub>O) δ値

2.8~3.8 8 H

7.5~8.0 1 H

8.0~8.8 4 H

IRスペクトル

3360, 1350, 1330, 1160, 1140 cm<sup>-1</sup>

## 実施例11

ビベラジン5.16gの代わりにホモビベラジン6.0gを用いる以外は、実施例10と全く同様にして1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホ

NMRスペクトル (DCℓ, D<sub>2</sub>O)

1.5~2.2 2 H

3.1~3.8 8 H

7.2~7.7 1 H

7.7~8.9 4 H

IRスペクトル

3300, 1690, 1630, 1340, 1160 cm<sup>-1</sup>

## 試験例1

家兎(日本在来種、体重3kg)を放血致死後、開腹し、上腸間膜動脈を摘出する。血管を常法にしたがい2mm×25mmにらせん状に切り、95% O<sub>2</sub>:5% CO<sub>2</sub>の混合ガスを通したクレブス・ヘンズライト栄養液を満たした20mlオーガンバスに用す。血管の一方を等尺性トランスデューサーに接続し、1.5gの荷重をかけると、血管の収縮および弛緩反応がトランスデューサー(日本光電、FD.ビックアップTB-912T)にかかる荷重として記録される。15~20mmol/L KCl水溶液でKClの最大収縮のほぼ1/2量の収縮条件下に、本発明化合物の塩酸塩を加え、その弛緩作用を観

## 特開昭61-152658 (12)

察した。その完全弛緩を100%とし、50%弛緩させる濃度(ED<sub>50</sub>値)を表8に示した。

表 8

化合物No.	ED <sub>50</sub> 値(μM)				
1	5	19	21	37	23
2	7	20	2	38	17
3	4	21	4	39	25
4	4	22	3	40	18
5	10	23	5	41	21
6	11	24	10	42	25
7	13	25	15	43	4
8	2	26	14	44	6
9	4	27	7	45	9
10	4	28	20	46	8
11	8	29	21	48	12
12	8	30	17	49	11
13	7	31	18	50	8
14	11	32	13	51	2
15	17	33	14	52	1
16	18	34	11	53	2
17	13	35	15	58	6
18	14	36	21	60	3

## 試験例 2

体重300～350gの雄性自然発症高血圧ラット(SHR, Wistar Kyoto)に、被験溶液を強制的に経口投与し、尾動脈圧を非観血的に測定した。被験溶液は、投与液量が体重100g当たり1mlになるように蒸留水に溶解して調製した。溶けない検体は、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して用いた。

収縮期圧の測定は、ラットを30～32℃の保溫箱に約10分間置き、非観血式血圧測定装置で測定した。薬物投与直前および投与後、1, 2, 4, 6時間後に血圧を測定した。降圧作用は、投与直前の血圧との差(ΔP)で評価した。表9には降圧(ΔP)の最大値を示した。

同様に、表10に示す比較物質についても(ΔP)を求めた。結果を表10に示す。

表 9

化合物No.	投与量(mg/kg)	ΔPmax			
1	50	70	26	50	33
2	100	50	27	50	28
3	50	53	28	50	71
4	50	45	29	50	65
5	50	58	30	50	56
6	50	43	31	100	40
7	50	54	32	100	38
8	100	40	33	100	45
9	100	38	34	100	38
10	100	51	35	100	41
11	100	45	36	100	52
12	100	53	37	100	61
13	100	48	38	100	48
14	100	31	39	100	36
15	100	45	40	100	48
16	100	48	41	100	65
17	100	51	42	100	53
18	100	39	43	100	43
19	100	56	44	100	44
20	100	32	45	100	48
21	100	25	46	100	51
22	100	37	51	100	45
23	100	41	53	100	60
24	50	43	58	100	54
25	100	51	60	100	42

## 比較例

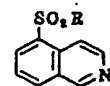


表 10

R	投与量(mg/kg)	ΔPmax
-NH~NH <sub>2</sub>	100	31
-NH~N=C(NH) <sub>2</sub>	100	15
-N<N-H	100	11
-N<N=C(NH) <sub>2</sub>	100	20

## 試験例 3

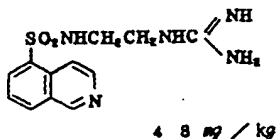
ICR3マウスに静脈内投与し、急性毒性値を求めた。

特開昭61-152658 (13)

LD<sub>50</sub>

8 1 6 0 mg / kg  
 3.1 1 5 5 mg / kg

比較例



代理人 清水



手続補正書 (方式)

昭和60年5月30日

特許庁長官 志賀 学 殿

- 1 事件の表示  
特願昭59-273908号
- 2 発明の名称  
置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体
- 3 補正をする者  
事件との関係・特許出願人  
(003) 旭化成工業株式会社
- 4 代理人  
東京都港区虎ノ門一丁目2番29号虎ノ門産業ビル5階  
(6823) 弁理士 清水
- 5 補正命令の日付  
昭和60年4月30日
- 6 補正の対象  
明細書の発明の詳細な説明の欄



## 7 補正の内容

(I) 明細書第22頁下から6~5行の「L.F. Fieser ..... Vol I ,」を下記のとおり補正する。

「エル・エフ・フィーザーとエム・フィーザーの  
 リージェント・フォー・オーガニク・シンセシ  
 ス ( L.F.Fieser and M.Fieser, " Reagents for  
 Organic Synthesis " ) Vol I ,」

代理人 清水



手続補正書

昭和60年9月13日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

- 1 事件の表示  
特願昭59-273908号
- 2 発明の名称  
置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体
- 3 補正をする者  
事件との関係・特許出願人  
(003) 旭化成工業株式会社 (ほか1名)
- 4 代理人  
東京都港区虎ノ門一丁目2番29号虎ノ門産業ビル5階  
(6823) 弁理士 清水
- 5 補正の対象  
明細書の発明の詳細な説明の欄



特開昭 61-152658 (14)

## 6 補正の内容

明細書の記載を次のとおり補正する。

## III、第 24 頁 10 ～ 11 行の

「1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸  
 $\gamma$  硫酸塩」を次のとおり補正する。

「1-クロルイソキノリン 14.5 g を氷冷下  
60 g 発煙硫酸 500 g に滴下した後、この  
溶液を 80℃ で 18 時間加熱した。得られた  
溶液を 1 坪の水水にかけ、5℃ で 2 時間攪拌  
した。析出した結晶を過濾し、メタノール  
100 ml、エーテル 100 ml で洗浄し、減圧  
下乾燥すると、1-クロル-5-イソキノリ  
ンスルホン酸  $\gamma$  硫酸塩 12.6 g が得られた。

「1-クロル-5-イソキノリンスルホン酸  
 $\gamma$  硫酸塩」

代理人 清水



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**